

28K-pm02S

HPMC-AS の薬物結晶化抑制作用に及ぼす胆汁酸及び脂質の影響

○植田 圭祐¹, 東 颯二郎¹, 片岡 誠², 山下 伸二², 山本 恵司¹, 森部 久仁一¹ (¹千葉大薬学, ²摂南大薬)

【目的】我々はこれまでに、Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMC-AS)などの結晶化抑制作用をもつポリマーと共に薬物を非晶質化した固体分散体を用いることで、長時間安定な薬物過飽和溶液が形成することを報告してきた。これら薬物過飽和溶液を用いて消化管吸収量を改善するには、消化管溶液に含まれる胆汁酸や脂質などの影響を考慮する必要がある。本研究では、消化管モデル溶液中における HPMC-AS の薬物結晶化抑制作用及び薬物膜透過性の評価を行った。

【実験】Hank's balanced salt solution (HBSS)に Sodium taurocholate 及び Egg-phosphatidylcholine を、それぞれ 15 mM 及び 3.75 mM 溶解させ摂食時消化管モデル溶液(FeSSIF)を調製した。難水溶性薬物である Dexamethasone (DEX)を高濃度で溶解させた DMSO 溶液を、HPMC-AS 含有 HBSS 及び FeSSIF に添加し DEX 過飽和溶液を調製し、経過時間ごとの DEX 濃度を測定した。また、DEX 結晶化過程における各種溶液からの薬物の膜透過性を Caco-2 細胞を用いて評価した。

【結果・考察】FeSSIF 中では、HBSS 中と比較し HPMC-AS により DEX 結晶核生成がより強く阻害され、HPMC-AS による結晶化抑制作用は胆汁酸及び脂質の共存下においても有効に働くことが認められた。膜透過試験の結果、HPMC-AS 含有 FeSSIF 中では HPMC-AS 含有 HBSS 中と比較して、より高い DEX 膜透過改善が観察された。FeSSIF 中では一部の DEX は胆汁酸/脂質ミセル中に封入され膜を直接透過できないにもかかわらず、高い薬物膜透過量改善を示した。これは HPMC-AS による結晶化抑制作用と、胆汁酸/脂質ミセルによる可溶化作用の併用効果により、高い薬物過飽和状態が維持されたためと考察した。